

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 HIV-AIDS**

##### **2.1.1 Definisi HIV dan AIDS**

*Human Immunodeficiency Virus* (HIV) adalah retrovirus yang menginfeksi sel dan sistem imun. Infeksi virus berakibat pada kerusakan progresif dari sistem kekebalan tubuh, yang menyebabkan defisiensi kekebalan tubuh. Sistem kekebalan dianggap defisien ketika tidak bisa lagi memenuhi perannya dalam memerangi infeksi dan penyakit. Infeksi yang terkait dengan HIV dikenal sebagai infeksi oportunistik, karena mereka mengambil keuntungan dari sistem kekebalan tubuh yang lemah.<sup>18</sup> Tidak seperti virus lain, HIV akan diderita seumur hidup.<sup>19</sup>

*Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS) adalah kumpulan gejala atau penyakit yang disebabkan oleh menurunnya kekebalan tubuh akibat infeksi virus HIV yang termasuk famili *retroviridae*. AIDS merupakan tahap akhir dari infeksi HIV.<sup>20</sup>

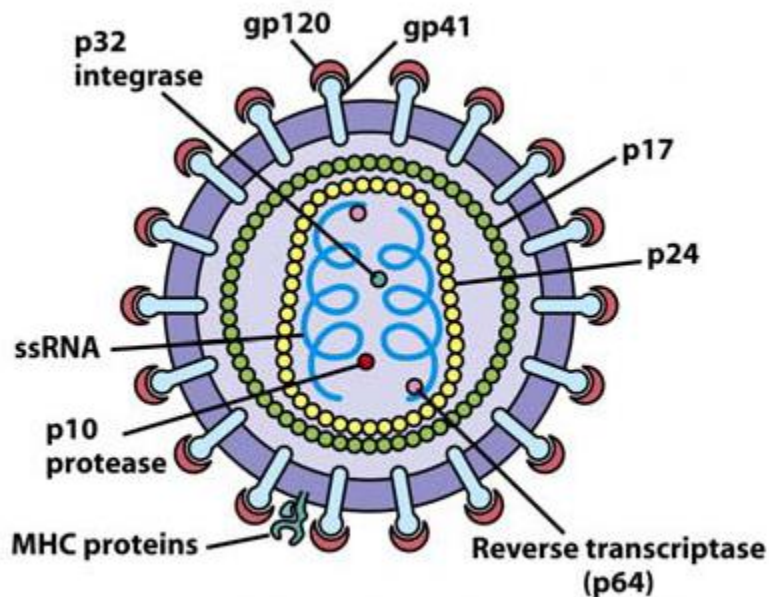
##### **2.1.2 Etiologi HIV-AIDS**

HIV merupakan penyebab dari AIDS. Virus HIV termasuk dalam famili *Retroviridae* dan genus *Lentivirus*. Virus ini memiliki dua jenis serotipe, yaitu HIV-1 dan HIV-2. HIV 1 adalah virus HIV yang paling infeksiif, memiliki virulensi yang lebih tinggi, dan merupakan penyebab

infeksi HIV global. HIV-2 adalah virus yang memiliki infektifitas dan virulensi yang lebih rendah dan ditemukan terutama di Afrika barat.<sup>21</sup>

Retrovirus merupakan virus yang memiliki virion sferis berdiameter 80-100 nm dan memiliki inti silindris. Genom pada retrovirus berupa *Ribonucleic Acid* (RNA) untai tunggal. Retrovirus memiliki suatu enzim *reverse transcriptase* yang berfungsi mengubah RNA virus menjadi *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) pada saat menginfeksi sel.<sup>22</sup>

HIV memiliki struktur dasar berupa partikel inti (*core*), protein matriks, dan selubung virus (*envelope*) yang merupakan pembentuk membran sel host. Selubung virus tersusun atas dua lapis lemak dan beberapa protein yang tertanam pada selubung virus, protein membentuk struktur paku yang terdiri dari glikoprotein 120 (gp120) yang berada dibagian luar membran virus, dan glikoprotein 41 (gp41) yang menembus membran virus. Glikoprotein luar berfungsi untuk perlekatan dengan reseptor sel inang saat proses infeksi dan glikoprotein transmembran sangat diperlukan untuk proses fusi. Protein matriks HIV terdiri dari protein p17 dan terletak antara selubung dan inti, sedangkan inti virus terdiri dari protein p24 yang mengelilingi dua untai tunggal RNA HIV dan enzim yang diperlukan untuk replikasi HIV, seperti *reverse transcriptase*, *protease*, *ribonuklease*, dan *integrase*.<sup>23</sup>



**Gambar 1.** Morfologi virus HIV <sup>24</sup>

### 2.1.3 Epidemiologi HIV-AIDS

*Joint United Nations Programme on HIV and AIDS* (UNAIDS) melaporkan sampai akhir tahun 2012, penderita yang hidup dengan HIV diperkirakan sebanyak 35,3 juta penderita yang terdiri dari 32,1 juta penderita kategori dewasa, 17,7 juta kategori wanita, dan 3,3 juta kategori anak dibawah 15 tahun. Penderita HIV baru pada 2012 dilaporkan berupa 2,3 juta penderita yang terdiri dari 2 juta penderita kategori dewasa dan 260.000 penderita kategori anak dibawah 15 tahun. Total kematian yang disebabkan AIDS pada 2012 dilaporkan sebanyak 1,6 juta penderita yang terdiri dari 1,6 juta penderita kategori dewasa dan 210.000 penderita kategori anak dibawah 15 tahun.<sup>25</sup>

## Regional HIV and AIDS statistics and features | 2012

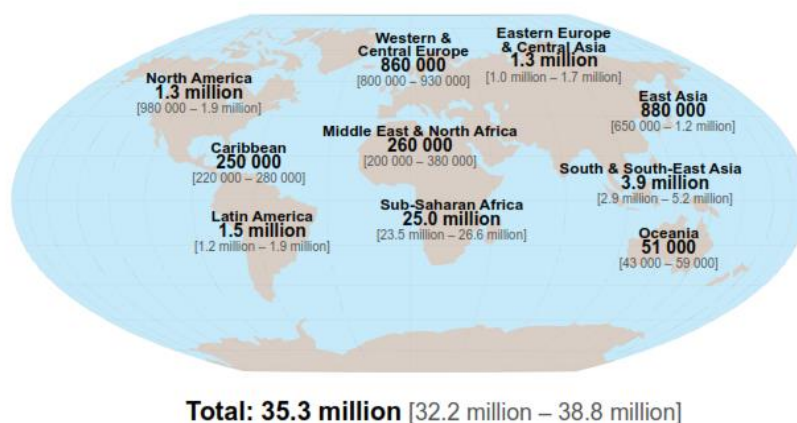
	Adults and children living with HIV	Adults and children newly infected with HIV	Adult prevalence (15–49) [%]	Adult & child deaths due to AIDS
<b>Sub-Saharan Africa</b>	25.0 million [23.5 million – 26.6 million]	1.6 million [1.4 million – 1.8 million]	4.7% [4.4% – 5.0%]	1.2 million [1.1 million – 1.3 million]
<b>Middle East and North Africa</b>	260 000 [200 000 – 380 000]	32 000 [22 000 – 47 000]	0.1% [0.1% – 0.2%]	17 000 [12 000 – 26 000]
<b>South and South-East Asia</b>	3.9 million [2.9 million – 5.2 million]	270 000 [160 000 – 440 000]	0.3% [0.2% – 0.4%]	220 000 [150 000 – 310 000]
<b>East Asia</b>	880 000 [650 000 – 1.2 million]	81 000 [34 000 – 160 000]	<0.1% [<0.1% – 0.1%]	41 000 [25 000 – 64 000]
<b>Latin America</b>	1.5 million [1.2 million – 1.9 million]	86 000 [57 000 – 150 000]	0.4% [0.3% – 0.5%]	52 000 [35 000 – 75 000]
<b>Caribbean</b>	250 000 [220 000 – 280 000]	12 000 [9400 – 14 000]	1.0% [0.9% – 1.1%]	11 000 [9400 – 14 000]
<b>Eastern Europe and Central Asia</b>	1.3 million [1.0 million – 1.7 million]	130 000 [89 000 – 190 000]	0.7% [0.6% – 1.0%]	91 000 [66 000 – 120 000]
<b>Western and Central Europe</b>	860 000 [800 000 – 930 000]	29 000 [25 000 – 35 000]	0.2% [0.2% – 0.2%]	7600 [6900 – 8300]
<b>North America</b>	1.3 million [980 000 – 1.9 million]	48 000 [15 000 – 100 000]	0.5% [0.4% – 0.8%]	20 000 [16 000 – 27 000]
<b>Oceania</b>	51 000 [43 000 – 59 000]	2100 [1500 – 2700]	0.2% [0.2% – 0.3%]	1200 [<1000 – 1800]
<b>TOTAL</b>	35.3 million [32.2 million – 38.8 million]	2.3 million [1.9 million – 2.7 million]	0.8% [0.7% – 0.9%]	1.6 million [1.4 million – 1.9 million]

The ranges around the estimates in this table define the boundaries within which the actual numbers lie, based on the best available information.



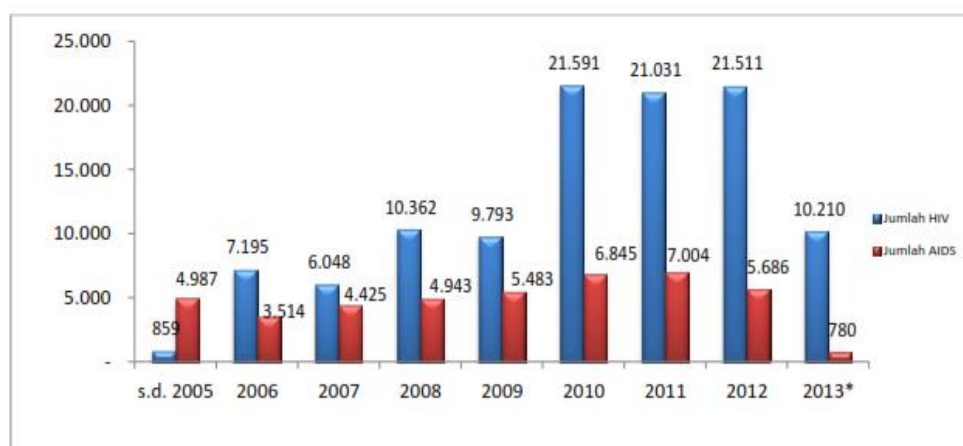
Gambar 2. Statistik HIV-AIDS menurut regional <sup>25</sup>

## Adults and children estimated to be living with HIV | 2012



Gambar 3. Estimasi Penderita HIV-AIDS di dunia <sup>25</sup>

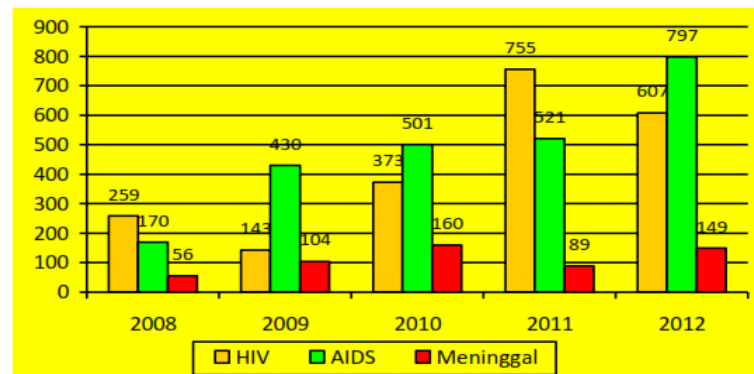
Kasus HIV-AIDS di Indonesia terus meningkat, Kementerian Kesehatan melaporkan kasus HIV sampai akhir September 2013 sebanyak 118.787 kasus dengan daerah jumlah infeksi HIV tertinggi yaitu DKI Jakarta sebanyak 27.207 kasus diikuti Jawa Timur sebanyak 15.233 kasus, Papua sebanyak 12.767 kasus dan Jawa Barat sebanyak 9.267 kasus. Kasus AIDS dilaporkan sampai akhir September 2013 sebanyak 45.650 kasus dengan daerah jumlah infeksi AIDS tertinggi yaitu Papua sebanyak 7.795 kasus diikuti Jawa Timur sebanyak 7.714 kasus, DKI Jakarta sebanyak 6.299 kasus dan Jawa Barat sebanyak 4.131 kasus.<sup>5</sup>



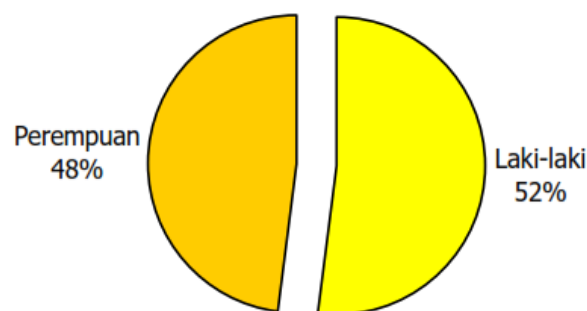
\*Jumlah AIDS yang dilaporkan mengalami perubahan karena adanya validasi data bersama Dinkes Provinsi pada Mei 2012

**Gambar 4.** Jumlah kasus HIV-AIDS yang dilaporkan per tahun sampai dengan Juni 2013 <sup>5</sup>

Kasus HIV-AIDS di Provinsi Jawa Tengah juga terus meningkat, sampai dengan tahun 2012 Kementerian Kesehatan Republik Indonesia melaporkan kasus HIV di Jawa Tengah sebanyak 5.406 kasus dan kasus AIDS sebanyak 2.990 kasus. Menurut Dinas Kesehatan Jawa Tengah kasus HIV-AIDS tertinggi adalah kota Semarang.<sup>26</sup>



**Gambar 5.** Jumlah kasus baru HIV-AIDS dan kematian karena AIDS Provinsi Jawa Tengah tahun 2008-2012 <sup>26</sup>



**Gambar 6.** Persentase kasus baru AIDS menurut jenis kelamin Provinsi Jawa Tengah tahun 2012. <sup>26</sup>

#### 2.1.4 Penularan HIV-AIDS

Penularan HIV umumnya melalui kontak seksual (heteroseksual dan homoseksual), transfusi darah, dan penularan ibu ke anak. Penularan ibu ke anak dapat terjadi saat persalinan, perinatal, dan air susu ibu. Setelah 30 tahun penelitian, tidak ada bukti bahwa HIV menular melalui kontak kulit ataupun serangga seperti gigitan nyamuk.<sup>21</sup>

### 2.1.5 Siklus Hidup HIV-AIDS

Seperti halnya virus lain, virus HIV hanya dapat bertahan hidup dan memperbanyak diri di dalam sel. Dengan demikian daur hidup virus HIV dapat dibedakan dalam 4 tahap.<sup>27</sup>

#### 1. Tahap masuknya virus dalam sel

Tahap masuknya virus dalam sel inang berkaitan dengan struktur permukaan virus dan inangnya, penempelan berlangsung karena adanya muatan listrik yang berlawanan antara molekul gp120 yang memiliki muatan positif dengan proteoglikan dari lektin permukaan sel yang bermuatan negatif, setelah terjadi penempelan, gp120 akan melakukan ikatan spesifik dengan molekul CD4 yang dimiliki sel inang, ikatan ini akan memicu berbagai perubahan struktur molekul (konformasi) gp120, diantaranya membentuk tempat ikatan untuk molekul koreseptor kemokin dari jenis *C-C Chemokine Receptor type 5* (CCR5) atau *C-X-C Chemokine Receptor type 4* (CXCR4), koreseptor dibutuhkan untuk menginduksi konformasi gp41 yang berada dalam membran dwilapis virus, dan struktur tersebut akan memaparkan peptida fusi dari molekul gp41 yang akan disusul penyisipan peptida tersebut dalam membran sel inang (sel TCD4+).<sup>27</sup>

#### 2. Tahap transkripsi mundur dari integrasi genom

Dalam memanfaatkan kelengkapan yang dimiliki sel, genom virus harus digabungkan dengan genom sel inang dengan cara diintegrasikan melalui penyisipan dalam molekul DNA yang dimiliki inti sel inang.

Tetapi karena genom retrovirus dalam bentuk RNA, maka sebelum diintegrasikan dalam genom sel inang, molekul RNA harus ditranskripsi mundur menjadi molekul DNA. Itulah sebabnya dalam inti retrovirus dilengkapi dengan enzim *reverse transcriptase* yang diperlukan untuk transkripsi mundur. Dua untai RNA virus ditranskripsi mundur menjadi dua untai *complementary Deoxyribonucleic Acid* (cDNA). Pasangan DNA virus ini kemudian pindah dari sitoplasma sel ke dalam intinya dan disisipkan ke dalam DNA inang dengan bantuan enzim *integrase*.<sup>27</sup>

Genom virus yang telah menyatu dengan genom sel inang dapat berada dalam keadaan laten atau aktif. cDNA yang aktif disebut sebagai provirus. Provirus digunakan sebagai pola cetakan transkripsi menjadi untai RNA dalam proses replikasi atau biosintesis protein virus yang diperlukan dalam partikel virus baru.<sup>27</sup>

### 3. Tahap replikasi

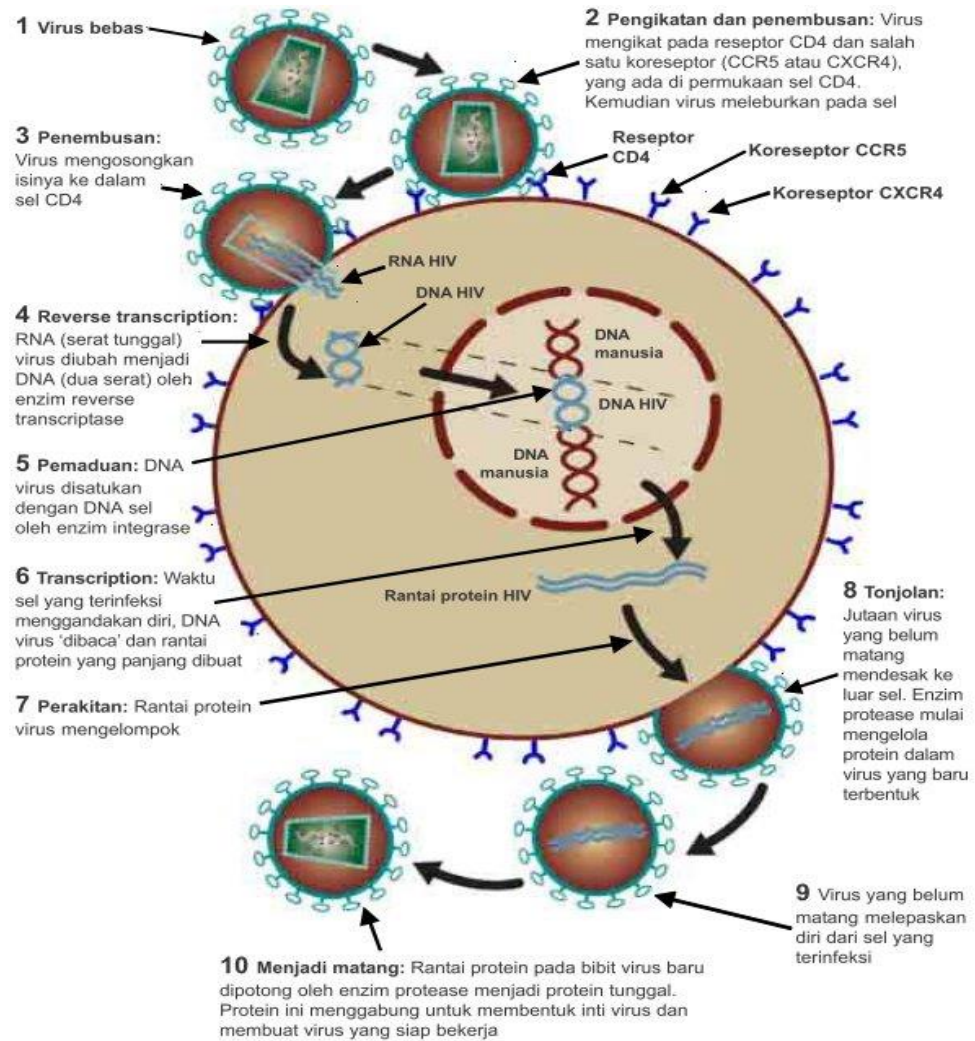
Replikasi salinan virus dimulai dengan proses transkripsi, *splicing messenger Ribonucleic Acid* (mRNA) dalam inti, dan translasi pada ribosom dari *rough endoplasmic reticulum* (rER) menjadi peptida yang diselesaikan dalam kompleks golgi.<sup>27</sup>

### 4. Tahap perakitan dan pendewasaan virus

Perakitan partikel virus baru pada prinsipnya berlangsung pada membran sel inang yang terinfeksi. Perakitan komponen-komponen virus bergantung pada protein sel inang yang disebut HBG8 yang akan mengikat protein p55 dan mendorong pembentukan inti virus yang belum dewasa.



Protein struktural lain dari virus berkumpul di membran sel bersama dua untaian genom RNA. Enzim *reverse transcriptase*, *protease* dan *integrase* diintegrasikan menjadi virus yang belum dewasa. protein struktural utama yaitu p6, menghubungkan daerah membran plasma yang merupakan tempat berlangsungnya pembentukan partikel virus baru. Sebelum berlangsungnya pembentukan partikel virus, beberapa faktor restriksi virus dalam sitoplasma seperti APOBEC3G dapat digabungkan dalam virion. Bersamaan dengan pembentukan partikel virus muda dari membran sel, terjadi proses proteolisis kapsid untuk pengembangan virus menjadi dewasa.<sup>27</sup>



**Gambar 7.** Siklus hidup HIV <sup>28</sup>

### 2.1.5 Patogenesis HIV-AIDS

HIV menginfeksi sel dengan mengikat permukaan sel sasaran yang memiliki molekul reseptor membran CD4. Limfosit CD4<sup>+</sup> merupakan sasaran yang paling disukai oleh HIV. Limfosit CD4<sup>+</sup> berikatan kuat dengan gp120 HIV sehingga gp41 dapat memerantarai fusi membran virus ke membran sel. Dua koreseptor permukaan sel, CCR5 dan CXCR4 diperlukan, agar glikoprotein gp120 dan gp41 dapat berikatan dengan

reseptor CD4+. Koreseptor ini menyebabkan perubahan-perubahan konformasi sehingga gp41 dapat masuk ke membran sel sasaran.<sup>29</sup>

Monosit dan makrofag mungkin rentan terhadap infeksi HIV. Monosit dan makrofag yang terinfeksi dapat berfungsi sebagai reservoir untuk HIV tetapi tidak dihancurkan oleh virus. HIV bersifat politronik dan dapat menginfeksi beragam sel manusia, seperti sel *Natural Killer* (NK), limfosit B, sel endotel, sel epitel, sel langerhans, sel dendritik, sel mikorglia dan berbagai jaringan tubuh. Setelah virus berfusi dengan limfosit CD4+, maka berlangsung serangkaian proses kompleks yang apabila berjalan lancar akan terbentuknya partikel-partikel virus baru dari sel yang terinfeksi.<sup>29</sup>

Limfosit CD4+ yang terinfeksi mungkin tetap laten dalam keadaan provirus atau mungkin mengalami siklus-siklus replikasi sehingga menghasilkan banyak virus. Infeksi pada limfosit CD4+ juga dapat menimbulkan sipatogenitas melalui beragam mekanisme termasuk apoptosis (kematian sel terprogram), anergi (pencegahan fusi sel lebih lanjut), atau pembentukan sinsitium (fusi sel).<sup>29</sup>

### 2.1.6 Klasifikasi stadium HIV-AIDS

World Health Organization (WHO) membagi stadium klinis HIV dalam empat kelas, yaitu:

**Tabel 2.** Stadium HIV menurut WHO <sup>30</sup>

Stadium	Gejala Klinis
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Asimtomatik (tanpa keluhan dan tanpa gejala)</li> <li>b. Limfadenopati generalisata</li> <li>c. Skala penampilan 1 (asimtomatik dan aktivitas normal)</li> </ul>
II	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Berat badan menurun &lt; 10%</li> <li>b. Manifestasi mukokutaneus ringan: dermatitis seboroik, prurigo, infeksi jamur di kuku, ulserasi oral berulang, dan chelitis angularis</li> <li>c. Herpes zoster dalam 5 tahun terakhir</li> <li>d. Infeksi saluran napas bagian atas yang berulang</li> <li>e. Skala penampilan 2 (simtomatik, aktivitas normal)</li> </ul>
III	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Berat badan menurun &gt; 10%</li> <li>b. Diare kronis lebih dari 1 bulan</li> <li>c. Demam lebih dari 1 bulan</li> <li>d. Kandidiasis oral</li> <li>e. TB paru</li> <li>f. Infeksi bakteri berat</li> <li>g. Skala penampilan 3 (pada umumnya lemah dan kurang dari 50% dalam masa 1 bulan terakhir terbaring di tempat tidur)</li> </ul>

Stadium	Gejala Klinis
IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Wasting, <i>Pneumonia Pneumonitis Carinii</i> (PCP)</li> <li>b. Toksoplasmosis otak</li> <li>c. Diare kriptosporidiosis lebih dari satu bulan, kriptokokosis ekstra paru, infeksi <i>Citomegalovirus</i> (CMV) selain hati, limpa, dan kelenjar getah bening, herpes simpleks lebih dari satu bulan, mikosis, kandidiasis esofagus, trakea, bronki <i>Mycobacterium Avium Complex</i> (MAC), septikemia salmonela nontifoid, TB ekstra paru limfoma, sarkoma kaposi, dan ensefalopati HIV</li> <li>d. Skala penampilan 4 (terbaring di tempat tidur lebih dari 50% dalam masa satu bulan terakhir)</li> </ul>

## 2.2 *Tenovofir disoproxil fumarate* (TDF)

*Tenovofir Disoproxil Fumarate* adalah *prodrug* dari tenofovir yang merupakan NRTI asiklik yang secara struktural mirip dengan adefovir dan cidofovir.<sup>31</sup> Nukleotida asiklik dibedakan berdasarkan rantai samping mereka, *hydroxy phosphonmethoxypropyl* (HPMP) pada cidofovir, *phosphonmethoxyethyl* (PME) pada adefovir, dan *phosphonmethoxypropyl* (PMP) pada tenofovir.<sup>32</sup> Tenofovir difosfat adalah analog struktural dari *deoxyadenosine-5-triphosphate* yang merupakan substrat dari *RNA-directed DNA polymerase* pada virus dan merupakan inhibitor lemah dari DNA  $\alpha$ - dan  $\beta$ -*polymerase* pada mamalia dan DNA  $\gamma$ -*polymerase* mitokondria.<sup>33</sup>

Tenofovir merupakan NRTI pertama dan satu-satunya yang disetujui oleh *Food Drug Administration* (FDA) untuk terapi infeksi HIV. Tenofovir juga disetujui untuk terapi hepatitis B kronik untuk dewasa.<sup>34</sup>

Pada saat ini tenofovir digunakan secara luas sebagai komponen dari ARV baik untuk pasien HIV baru dan pasien yang sudah pernah mendapat terapi sebelumnya, berdasarkan efikasi dan toleransi pada uji klinik. Panduan terapi HIV di Amerika, mempertimbangkan tenofovir sebagai komponen untuk semua regimen bagi penderita dewasa dan remaja yang baru.<sup>35</sup> Tenofovir tersedia dalam kombinasi dosis tetap dengan emtricitabine dan efavirenz.<sup>36</sup> Sampai akhir 2007 jumlah pengguna tenofovir di Eropa dan Amerika Utara berjumlah sekitar 455.392 orang pertahun.<sup>37</sup>

Tenofovir di eliminasi tanpa mengalami perubahan melalui urin oleh kombinasi dari filtrasi glomerulus dan sekresi tubulus proksimal.<sup>38</sup> 20-30% dari total obat di transpor secara aktif ke sel-sel tubulus proksimal oleh transporter anion organik (hOAT1 dan OAT3) di membran basolateral.<sup>39,40</sup> Kemudian obat ini di sekresi ke lumen tubulus oleh transporter membran apikal MRP-4 dan MRP-2 (*multidrug resistance proteins*, yang di kode oleh gen ABCC4 dan ABCC2). Beberapa obat berinteraksi dengan transporter ini dan dapat menyebabkan jumlah obat yang masuk ke ginjal bertambah atau berkurangnya laju ekskresi obat sehingga menyebabkan akumulasi intraseluler dan meningkatkan toksisitas ginjal.<sup>41</sup>

Gangguan gastrointestinal adalah efek samping yang paling sering pada tenofovir.<sup>9</sup> Toksisitas pada ginjal dapat menyebabkan gagal ginjal akut (AKI), gagal ginjal kronik (CKD), dan gejala dari cedera tubulus proksimal, termasuk sindrom fanconi, hipofosfatemia terisolasi dan

penurunan densitas mineral tulang.<sup>42,43</sup> Menurut Penelitian mengenai keamanan terapi tenofovir terhadap pasien HIV, tenofovir dapat menyebabkan cedera tubulus proksimal 5-6 bulan setelah permulaan terapi dan mengalami perbaikan dalam 3-5 minggu setelah terapi dihentikan.<sup>44</sup>

### 2.3 *Tenofovir induced nephropathy*

Sejumlah penelitian *cross-sectional* menunjukkan hubungan tenofovir dan fungsi ginjal dengan mengukur serum kreatinin dan bersihan kreatinin atau estimasi GFR.<sup>6</sup>

**Tabel 3.** Penelitian cross-sectional dengan mengukur nilai eGFR <sup>6</sup>

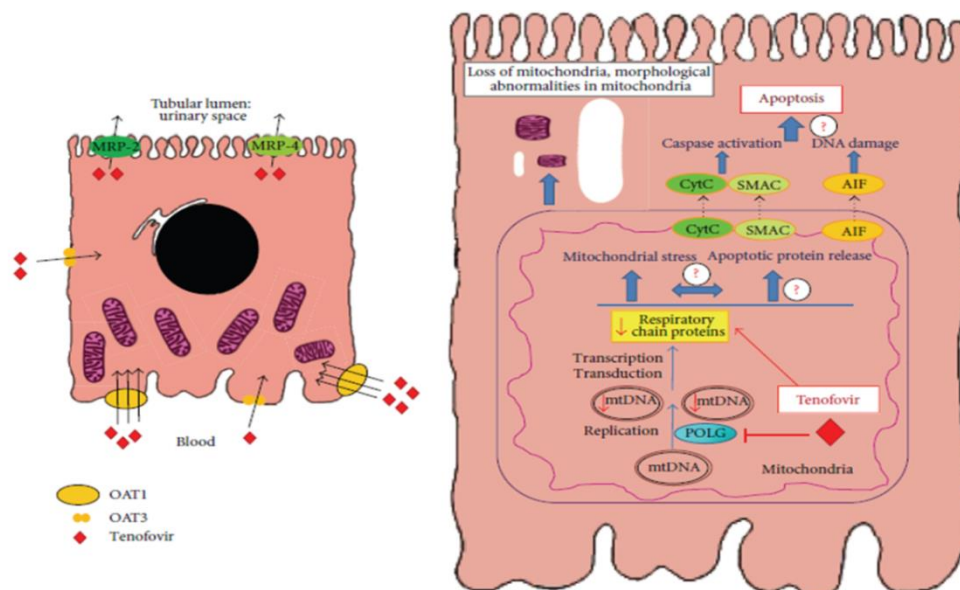
Study reference	Number of patients	Design	Age, median (IQR) unless stated	Male (%)	Ethnicity	Proportion on TDF (%)	Median exposure to TDF (weeks)	Outcome assessed	Effect
Microfit A et al, 2007	4474	Cross-sectional	43 (38.5-50.8)	76.1	85.1% white	28.2	n/a	eGFR (MDRD)	OR 2.18 for eGFR <60ml/min/1.73m <sup>2</sup> for TDF exposure on multivariate analysis
Overton ET et al, 2009	845	Cross-sectional	40	63.7	33.8% white	n/a	n/a	eGFR (MDRD)	OR 1.56 (95% CI: 1.04-2.33, p=0.03) for eGFR <90ml/min/1.73m <sup>2</sup> for TDF exposure
Crum-Cianflone N et al, 2010	717	Cross-sectional (recruitment over 1.9 years)	41 (36-46)	92.0	49% white	44.0	n/a	eGFR (MDRD)	OR 1.54 (95% CI: 1.10-2.15, p=0.01) for eGFR <60ml/min/1.73m <sup>2</sup> per year of TDF exposure

Perhatian mengenai nefropati pada awalnya dimulai oleh karena kesamaan struktural antara tenofovir dan obat yang menyebabkan nefropati seperti adefovir dan sidofovir.<sup>33</sup> *Early randomized clinical trial* dan data *postmarketing* yang dilakukan beberapa peneliti mendukung keamanan tenofovir terhadap efek samping ginjal.<sup>37,44</sup> Namun berdasarkan laporan kasus, penelitian observasional manusia, penelitian observasional binatang, bahkan data kultur sel mendukung gagasan bahwa tenofovir bersifat nefropati toksik untuk sel tubulus proksimal.<sup>11,45-49</sup> Hasil yang tidak sesuai antara *early randomized clinical trial* dengan laporan kasus

dan penelitian observasional dapat dijelaskan karena *early randomized clinical trial* memiliki kriteria inklusi dan eksklusi yang ketat. Sebaliknya pada pasien praktek klinis rutin mungkin memiliki faktor-faktor yang mempengaruhi seperti obat-obatan atau latar belakang yang mungkin menjadi faktor predisposisi nefropati toksik pada tenofovir.<sup>11</sup>

Tenofovir dalam beberapa penelitian dan laporan kasus dapat menyebabkan toksisitas terhadap tubulus ginjal dan dalam kasus yang lebih berat dapat berkembang menjadi sindrom Fanconi.<sup>50-54</sup> Presentasi utama *tenofovir induced nephropathy* adalah disfungsi tubulus proksimal dengan fungsi ginjal baik dan disfungsi tubulus proksimal dengan fungsi ginjal menurun. Penurunan fungsi ginjal dapat dikategorikan sebagai *Acute kidney injury* (AKI), *Chronic kidney disease* (CKD), atau GFR yang menurun.<sup>43</sup> Sebagian besar kasus yang dilaporkan terkait *tenofovir induced nephropathy* adalah sindrom fanconi, terkait atau tidak terkait dengan penurunan GFR.<sup>11,44,52,55</sup> Sindrom Fanconi adalah tubulopati proksimal umum yang berhubungan dengan asidosis tubulus ginjal, glukosuria dengan normoglikemi, aminoasiduria, hipofosfatemia, hipourisemia dan proteinuria tubulus.<sup>36,45</sup> Disfungsi tubulus mungkin mendahului penurunan fungsi ginjal.<sup>56</sup>





**Gambar 8.** Patofisiologi *tenofovir induced nephropathy*<sup>41</sup>

Tenofovir dieliminasi melalui kombinasi filtrasi glomerulus dan sekresi tubulus proksimal, 20-30% dari total tenofovir di transpor secara aktif ke sel-sel tubulus proksimal oleh transporter *Organic Acid Transporter 1* (OAT1) dan *Organic Acid Transporter 3* (OAT3) dan disekresikan oleh *Multidrug Resistance Protein 4* (MRP-4) dan *Multidrug Resistance Protein 2* (MRP-2), salah satu faktor yang mempengaruhi tubulopati toksik proksimal adalah *bloking* dari MRP 2 dan MRP 4 oleh interaksi beberapa obat tertentu terhadap MRP 2 dan MRP 4 sedangkan faktor utama yang menyebabkan tubulopati toksik proksimal adalah penurunan DNA mitokondria yang disebabkan oleh inhibisi *Polimerase Gama* (POLG) DNA mitokondria yang mengakibatkan terjadinya apoptosis sel tubulus proksimal.<sup>41</sup>

## 2.4 Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap *tenofovir induced nephropathy*

### 2.4.1 Lama terapi

Sebuah penelitian melaporkan pemeriksaan efek terapi ARV terhadap disfungsi ginjal ( $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/menit/1,73m}^2$ ). Pada analisis univariat terapi tenofovir tidak berpengaruh signifikan dengan disfungsi ginjal ( $\text{OR } 1,8, p = 0,16$ ), tetapi lama terapi tenofovir berpengaruh signifikan terhadap nefropati ( $\text{OR } 2.0$  pertahun penggunaan,  $p = 0,003$ ).<sup>57</sup>

### 2.4.2 Jenis kelamin

Penelitian di Naval Medical Center melaporkan bahwa faktor-faktor yang berhubungan dengan nefropati diantara pasien yang mendapat terapi tenofovir adalah jenis kelamin wanita ( $\text{bCoef } -42,7, 95\% \text{ CI } -49,6 - -35,9, p < 0.001$ ), etnis *afrika* amerika dan nadir  $\text{CD4} < 200 \text{ sel/mm}^3$ .<sup>57</sup> Penelitian lain dengan nilai  $p = 0,004$  melaporkan bahwa jenis kelamin pria memiliki hubungan signifikan dengan nefropati.<sup>58</sup>

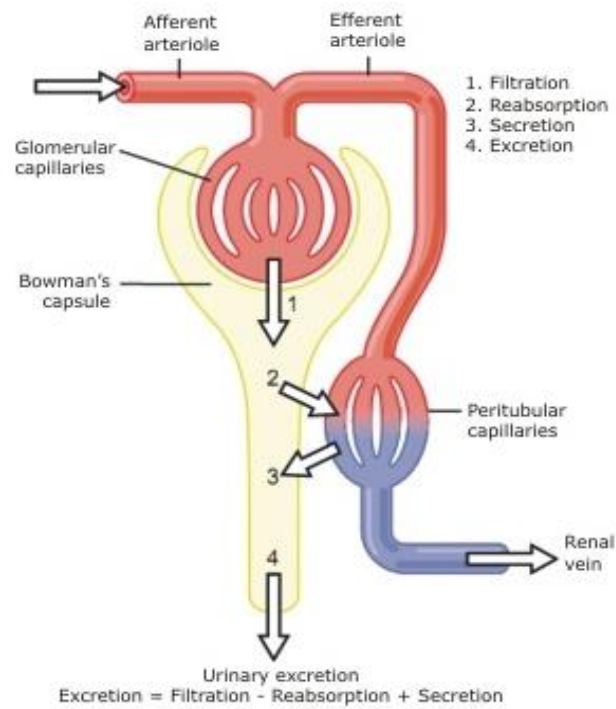
### 2.4.3 Nadir CD4

Pada analisis regresi linear univariat dalam suatu penelitian, faktor signifikan yang berpengaruh terhadap nefropati yang diukur dengan  $\text{eGFR}$  diantara pasien tenofovir adalah nadir  $\text{CD4}$  yang rendah ( $\text{bCoef } 3,22 \text{ per } 100 \text{ sel}, 95\% \text{ CI } 1,45 - 4,98, p < 0.001$ ) dan pada penelitian yang sama dengan model multivariat, predisposisi dari penurunan fungsi ginjal setelah inisiasi terapi tenofovir juga menyebutkan jumlah nadir  $\text{CD4}$  ( $\text{bCoef } 2,16 \text{ per } 100 \text{ sel}, 95\% \text{ CI } 0,8 - 3,5, p = 0.002$ ) dengan nadir  $\text{CD4} < 200 \text{ sel/mm}^3$  ( $\text{bCoef } -6,7, 95\% \text{ CI } -11,1 - -2,28, p = 0.003$ ).<sup>58</sup>

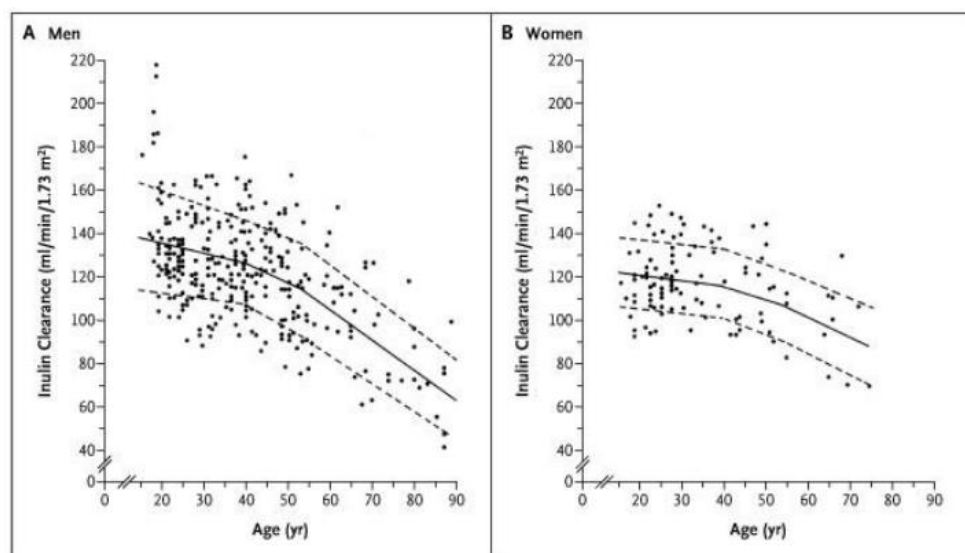
## 2.5 Fungsi ginjal

Ginjal melakukan banyak fungsi, antara lain ekskresi produk sisa metabolik dan bahan kimia asing yang bersifat toksis, regulasi keseimbangan air dan elektrolit, regulasi osmolalitas dan kadar elektrolit cairan badan, regulasi tekanan arterial, regulasi keseimbangan asam-basa, sekresi metabolisme, dan ekresi hormon serta glukoneogenesis.<sup>13,59</sup>

Faal ekresi dan regulasi dilakukan dengan 3 proses yaitu filtrasi plasma darah melalui glomerulus, reabsorpsi selektif oleh tubulus, dan sekresi oleh tubulus. Hasil akhir yang dikeluarkan dari tubuh adalah urin yang merupakan hasil proses filtrasi di glomerulus secara pasif. Kecepatan filtrasi glomerulus (GFR) ditentukan oleh tiga faktor yaitu keseimbangan tekanan-tekanan yang bekerja pada dinding kapiler (tekanan hidrostatik kapiler glomerulus dan tekanan onkotik kapsula bowman mendorong terjadinya filtrasi sedangkan tekanan onkotik kapiler glomerulus dan tekanan hidrostatik kapsula bowman menghambatnya), kecepatan aliran darah menuju ginjal (*renal blood flow* (RBF)) atau kecepatan aliran plasma melalui glomerulus (*glomerular plasma flow* (GPF)), dan permeabilitas serta luas permukaan kapilar yang berfungsi.<sup>43</sup> Pada keadaan normal pria usia muda GFR diperkirakan 130 ml/menit/1,73m<sup>2</sup> dan pada wanita usia muda GFR diperkirakan 120 ml/menit/1,73m<sup>2</sup>.<sup>60</sup>



**Gambar 9.** Mekanisme pembentukan urin melalui proses filtrasi, reabsorpsi, dan sekresi <sup>59</sup>



**Gambar 10.** Nilai normal GFR pada pria dan wanita <sup>6</sup>

## 2.6 Uji fungsi ginjal

Pendekatan pada dugaan adanya kelainan ginjal dan saluran urin dilakukan seperti pada kelainan sistem organ lain yaitu dengan anamnesis riwayat sakit, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, dan radiologi. Pada pemeriksaan penapis biasanya pemeriksaan laboratorium klinik dimulai dengan pemeriksaan yang bersifat tidak invasif seperti urinalisis, kemudian dilengkapi dengan pemeriksaan kimia darah yaitu kadar ureum dan kreatinin. Selain penilaian secara langsung dari kadar ureum dan kreatinin, ada pula penilaian dengan menggunakan rasio kadar ureum dan kreatinin, dan memperkirakan nilai GFR berdasarkan kadar kreatinin darah.<sup>59</sup> Banyak organisasi merekomendasikan penggunaan rumus yang memperkirakan nilai GFR untuk memfasilitasi deteksi, evaluasi, dan manajemen penyakit ginjal.<sup>61,62</sup> Pemeriksaan dapat dilanjutkan dengan pemeriksaan bersihan kreatinin dan bersihan ureum, yang merupakan gabungan hasil pemeriksaan kadar kreatinin dan ureum dengan urin tampung.<sup>59</sup>

Kadar *cystin C* darah juga dapat menggambarkan fungsi ginjal dan dianggap lebih baik menggambarkan fungsi ginjal dari pada ureum dan kreatinin, serta dapat pula memperkirakan GFR.<sup>65</sup>

### 2.6.1 Ureum

Ureum merupakan senyawa amonia berasal dari metabolisme asam amino yang diubah oleh hati menjadi ureum. Ureum bermolekul kecil mudah berdifusi ke cairan ekstra sel, dipekatkan dan di ekskresikan melalui

urin lebih kurang 25 gr/hari dan hampir 90% ureum darah diekskresikan oleh ginjal.<sup>65</sup> Di kepustakaan Amerika ureum dinyatakan sebagai urea-N, yang berarti kadar ureum = 2,14 x kadar urea-N. Ureum juga merupakan 75 % dari nitrogen non protein (*non-protein nitrogen* = NPN) dan peningkatan kadar NPN dinamakan azotemia.<sup>59</sup>

Pemeriksaan kadar ureum darah merupakan pemeriksaan yang populer digunakan untuk menilai fungsi ginjal sebab mudah dikerjakan, teliti dan tepat. Kadar ureum normal adalah 10-50 mg/dl, peningkatan ureum dalam darah (uremia) dapat terjadi karena tiga faktor yaitu faktor prerenal, faktor renal, dan faktor postrenal.<sup>59,65</sup>

**Tabel 4.** Faktor-faktor peningkatan kadar ureum darah <sup>59, 65</sup>

Faktor prerenal
a. Shok
b. Penurunan volume darah ke ginjal
c. Perdarahan
d. Dehidrasi
e. Peningkatan katabolisme protein pada hemolisis
f. Luka bakar, demam tinngi dan trauma
Faktor renal
a. Gagal ginjal akut (AKI)
b. Glomerulonefritis
c. Hipertensi maligna
d. Nekrosis kortek ginjal
e. Obat-obatan nefrotoksik

Faktor postrenal
a. Obstruksi ureter oleh batu, tumor, dan radang
b. Penyempitan atau penyumbatan uretra oleh karena prostat hipertropi, striktura dll

### 2.6.2 Kreatinin

Kreatinin merupakan produk akhir dari metabolisme kreatin otot dan kreatin fosfat (protein), disintesis dalam hati, ditemukan dalam otot rangka dan darah, dan diekskresikan dalam urin.<sup>65</sup> Kadar kreatinin darah menggambarkan fungsi ginjal secara lebih baik, lebih stabil, dan lebih spesifik daripada kadar ureum darah dan urea-N. Jumlah kreatinin yang disusun sebanding dengan masa otot rangka, karena itu kadar kreatinin darah lebih tinggi pada laki-laki dari pada perempuan, meningkat pada atlet dengan masa otot banyak, dan juga pada kelainan pemecahan otot (*rhabdomyolysis*), sebaliknya kadar kreatinin menurun pada orang usia lanjut yang masa otanya berkurang.<sup>59</sup> Kreatinin umumnya dianggap tidak dipengaruhi oleh asupan protein tetapi sebenarnya ada pengaruh diet terutama protein walaupun tidak sebesar pengaruhnya terhadap kadar ureum.<sup>65</sup>

**Tabel 5.** Nilai normal kreatinin darah<sup>65</sup>

Pria	0,6-1,3mg/dl
Wanita	0,5-0,9 mg/dl;
Anak	0,4-1,2 mg/dl
Bayi	0,7-1,7 mg/dl
Bayi baru lahir	0,8-1,4 mg/dl

Peningkatan kreatinin dalam darah menunjukkan adanya penurunan fungsi ginjal dan penyusutan masa otot rangka. Kadar kreatinin darah cenderung tetap dan tidak banyak berubah dibanding kadar ureum. Peningkatan kadar kreatinin terjadi pada gagal ginjal yang akut dan kronis, shok yang lama, kanker, lupus eritematosus, nefropati diabetik, gagal jantung kongestif, akut miokard infark, konsumsi daging sapi tinggi, dan penggunaan obat tertentu.<sup>65</sup>

### **2.6.3 Rasio kadar Ureum dan Kreatinin darah**

Rasio ureum dan kreatinin adalah gabungan hasil kadar ureum dan kadar kreatinin darah yang dilakukan untuk membantu penafsiran hasil. Nilai normal dari rasio ureum dan kreatinin adalah 20-35 dengan syarat diet biasa tanpa perubahan asupan protein dan tanpa penurunan GFR. Rasio ureum dan kreatinin dapat dipakai sebagai pedoman kasar untuk mengenali penyebab kelainan.<sup>59</sup>

### **2.6.4 Bersihan Kreatinin (*Creatinine clearance*)**

Bersihan kreatinin merupakan bersihan endogen yang menggunakan zat yang sudah ada dalam plasma dan urin. Bersihan kreatinin sering digunakan di dalam klinik sebagai penilaian laju filtrasi glomerulus.<sup>64,66</sup>



**Tabel 6.** Nilai normal bersihan kreatinin <sup>64</sup>

Sampai umur 45 tahun	90-180 ml/menit/1,73m <sup>2</sup>
50 tahun	83 ml/menit/1,73m <sup>2</sup>
55 tahun	75 ml/menit/1,73m <sup>2</sup>
60 tahun	73 ml/menit/1,73m <sup>2</sup>
65 tahun	72 ml/menit/1,73m <sup>2</sup>
70 tahun	70 ml/menit/1,73m <sup>2</sup>
80 tahun	49 ml/menit/1,73m <sup>2</sup>

Bersihan kreatinin pada wanita umumnya 10% lebih rendah dari pada pria. Pada bersihan kreatinin, pasien diukur tinggi dan berat badan, agar diketahui luas permukaan badannya. Nilai normal bersihan diperhitungkan untuk seorang dengan luas permukaan badan 1,73m<sup>2</sup>. Bila pasien tidak mendekati luas badan tersebut maka perlu diadakan koreksi dengan cara mengalikan dengan faktor yang didapat dari nomogram.<sup>59</sup>

Penurunan fungsi ginjal secara kronis seringkali tidak nyata, maka penting sekali uji bersihan baik ureum maupun kreatinin, dimana uji bersihan kreatinin lebih luas penerapannya. Seringkali hasil bersihan kreatinin kurang dapat dipercaya yang disebabkan kesalahan dalam pengambilan urin tampung 24 jam, kadang-kadang juga disebabkan kreatinin urin rusak karena tidak menggunakan pengawet. Urin tampung 24 jam untuk pengukuran kreatinin tidak lagi dianjurkan secara rutin untuk memperkirakan tingkat fungsi ginjal, oleh karena itu Perkumpulan Nefrologi Indonesia (Pernefri) menganjurkan menggunakan rumus untuk menghitung perkiraan GFR (eGFR) berdasarkan kadar kreatinin dari Cockcroft – Gault yang disebut bersihan kreatinin hitung, dan dibedakan

dengan bersihan kreatinin cara biasa yang disebut bersihan kreatinin ukur.<sup>59</sup>

Rumus Cockcroft - Gault, perkiraan GFR atau tes bersihan kreatinin =  $[(140 - \text{usia (th)}) \times \text{BB (kg)}] / [72 \times \text{kadar kreatinin darah (mg/dl)}]$ . Untuk perempuan bersihan kreatinin = bersihan kreatinin laki-laki  $\times 0,85$ . Bila diperbaiki dengan luas permukaan badan maka bersihan kreatinin hitung  $\times 1,73/\text{luas permukaan badan}$ . Banyak rumus untuk menetapkan eGFR serupa dengan Cockcroft - Gault dengan mengambil sampel populasi yang berbeda. Rumus yang diajukan oleh *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (K/DOQI) berdasarkan penelitian *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) adalah perkiraan  $\text{GFR} = 186 \times (\text{kadar kreatinin darah})^{-1.154} \times (\text{usia})^{-0.203} \times (0.742 \text{ jika perempuan}) \times (1.212 \text{ jika African American})$ , persamaan ini di perbarui pada tahun 2005 untuk penggunaan tes serum kreatinin terstandar, yang menghasilkan nilai serum kreatinin 5 persen lebih rendah, perkiraan  $\text{GFR} = 175 \times (\text{kadar kreatinin darah yang terstandar})^{-1.154} \times (\text{usia})^{-0.203} \times (0,742 \text{ jika perempuan}) \times (1,212 \text{ jika ras African American})$ . Ras kulit hitam memiliki kecenderungan serum kreatinin lebih tinggi yang dimana sebagian dikarenakan peningkatan masa otot. Rumus MDRD lebih akurat dari pada rumus Cockcroft – Gault, bahkan setelah penyesuaian dengan luas permukaan tubuh dan koreksi bias sistematis karena terlalu tinggi perkiraan GFR oleh bersihan kreatinin.<sup>60,68-70</sup>

## **2.7 Faktor–faktor yang berpengaruh terhadap peningkatan kadar ureum-kretinin dan penurunan nilai eGFR**

Penurunan fungsi ginjal dapat dikategorikan sebagai *Acute kidney injury* (AKI), *Chronic kidney disease* (CKD), atau GFR yang menurun.<sup>41</sup> Beberapa faktor yang berpengaruh pada peningkatan kadar ureum-kretinin dan penurunan nilai eGFR adalah umur > 45 tahun, riwayat peningkatan ureum dan kreatinin, Indeks Massa Tubuh (IMT) < 18,5, *Diabetes Mellitus* (DM), hipertensi, dan memakai obat-obatan nefrotoksik: Non Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID), Kaptopril, Siklosporin, Aminoglikosida, Cisplatin, Rifampisin, Litium dan Simetidin.<sup>41,59,72-74</sup>

### **2.7.1 Umur > 45 tahun**

Semakin bertambah usia seseorang, maka semakin banyak terjadi perubahan pada berbagai sistem dalam tubuh. Perubahan yang terjadi cenderung mengarah pada perubahan penurunan berbagai fungsi organ, salah satunya adalah penurunan bersihan kreatinin atau GFR sebesar 10 ml/dekade, usia tua juga merupakan salah satu faktor penurunan kreatinin dan disertai penurunan eGFR yang disebabkan oleh masa otot yang berkurang.<sup>59,75</sup>

### **2.7.2 Indeks Massa Tubuh (IMT) < 18,5**

Rumus penghitungan eGFR pada keadaan tertentu tidak tepat digunakan dikarenakan proporsi badan yang tidak normal seperti sangat kurus atau IMT < 18,5, orang tua, kehamilan, dan asites, dikarenakan penghitungan eGFR menggunakan kadar kreatinin maka faktor yang

mempengaruhi nilai kreatinin seperti  $IMT < 18,5$  akan mempengaruhi nilai eGFR.<sup>59</sup>

### 2.7.3. Riwayat peningkatan ureum dan kreatinin

Riwayat ureum dan kreatinin yang tinggi akan mempengaruhi kadar ureum dan nilai eGFR yang akan diperiksa di laboratorium.<sup>59</sup>

### 2.7.4 *Diabetes mellitus*

*Diabetes mellitus* menyerang struktur dan fungsi ginjal dalam berbagai bentuk. *Glomerulosklerosis diabetik difus*, merupakan lesi yang paling sering terjadi, terdiri dari penebalan difus matriks mesangial dengan bahan eosinofilik disertai dengan penebalan membran basalis kapiler. Stadium nefropati diabetikum terdiri dari 5 stadium, stadium 1 terjadi hipertropi ginjal disertai dengan peningkatan GFR, stadium 2 terjadi penebalan membran basalis kapiler glomerulus yang disertai dengan GFR normal, stadium 3 terjadi mikroalbuminuria yang disertai dengan tekanan darah meningkat, stadium 4 terjadi proteinuria disertai dengan GFR yang menurun, dan yang terakhir stadium 5 terjadi penurunan GFR dengan cepat dan ginjal kehilangan fungsinya setiap bulan hingga 3%.<sup>76</sup>

### 2.7.5 Hipertensi

Hipertensi yang berlangsung lama dapat mengakibatkan perubahan-perubahan struktur pada arteriol di seluruh tubuh, ditandai dengan fibrosis dan hialinisasi (sklerosis) dinding pembuluh darah. Organ sasaran utama keadaan ini adalah jantung, otak, ginjal, dan mata.<sup>77</sup>

#### **2.7.6 Obat-obatan nefrotoksik**

Ginjal rentan terhadap efek toksik terutama obat-obatan dikarenakan berbagai alasan yaitu (1) ginjal menerima 25% dari curah jantung, sehingga sering dan mudah kontak dengan zat kimia dengan jumlah besar, (2) interstisium yang hiperosmotik memungkinkan zat kimia dikonsentrasikan pada daerah yang relatif hipovaskular, dan (3) ginjal merupakan jalur ekskresi obligatorik untuk sebagian besar obat, sehingga insufisiensi ginjal mengakibatkan penimbunan obat dan meningkatkan konsentrasi obat dalam cairan tubuh, salah satu obat yang sudah terbukti dan sering menyebabkan cedera ginjal adalah analgesik.<sup>78</sup>